

胺碘酮对房颤消融术后直接口服抗凝药的影响

张亚同 张宏 刘俊鹏 李少强 赵紫楠 胡欣

【摘要】 目的:探讨射频消融术后联用胺碘酮对非瓣膜性心房颤动(房颤)患者直接口服抗凝剂(DOAC)抗凝效果的影响。方法:回顾性分析某三甲医院 2012 年 1 月至 2018 年 7 月非瓣膜性房颤患者的病历资料,筛选出射频消融术后采用利伐沙班或达比加群抗凝的患者,根据是否联用胺碘酮将患者分为无胺碘酮组($n=41$)和胺碘酮组($n=188$),评估联用胺碘酮是否影响患者转归和临床事件的发生。结果:两组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、伴随疾病、凝血指标均无统计学差异。应用 DOAC 至少 1 个月,胺碘酮组凝血酶原时间(PT)较无胺碘酮组明显延长[(12.09±0.49)s 对(13.15±1.89)s, $P=0.001$],胺碘酮组国际标准化比值(INR)较无胺碘酮组明显增大(1.05±0.04 对 1.14±0.16, $P=0.001$)。两组主要安全性终点事件(颅内出血)和次要安全性终点事件(包括皮肤出血、胃肠道出血和其他出血事件)发生率的差异无统计学意义。在随访期间,无胺碘酮组没有发生胃肠道出血,胺碘酮组胃肠道出血 6 例(3.19%)。结论:射频消融术后联用胺碘酮可能增强利伐沙班或达比加群的抗凝效果,需关注胺碘酮增加利伐沙班或达比加群使用者的消化道出血风险。

【关键词】 胺碘酮;利伐沙班;达比加群;心房颤动;射频消融术;抗凝

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.012

Effect of amiodarone on direct oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation ZHANG Yatong¹, ZHANG Hong², LIU Junpeng³, LI Shaoqiang², ZHAO Zinan¹, HU Xin¹. 1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191; 3. Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective: To explore the effect of amiodarone on the anticoagulation of direct oral anticoagulant (DOAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation. **Methods:** The medical records of patients with non-valvular atrial fibrillation who treated with rivaroxaban or dabigatran after radiofrequency ablation from January 2012 to July 2018 in a tertiary hospital, were retrospectively analyzed. The patients were divided into the amiodarone-free group ($n=41$) and amiodarone group ($n=188$) to evaluate whether the amiodarone could affect the outcomes and incidence of clinical events. **Results:** There was no statistically significant difference between the two groups in age, gender, body mass index (BMI), concomitant diseases and coagulation indexes. After treatment with DOAC for at least one month, the prothrombin time in the amiodarone group was significantly longer than that of the amiodarone-free group ((12.09±0.49) s vs. (13.15±1.89) s, $P=0.001$), and the international normalized ratio in the amiodarone group was significantly higher than that of the amiodarone-free group (1.05±0.04 vs. 1.14±0.16, $P=0.001$). There was no case of

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0904900)

作者单作:100730 北京医院药学部国家老年医学中心(张亚同,赵紫楠,胡欣);100191 北京大学药学院药事管理与临床药理学系(张宏,李少强);100730 北京医院心内科(刘俊鹏)

通信作者:张亚同, E-mail: zyt2002888@qq.com

gastrointestinal bleeding in the amiodarone group, while 6 cases (3.19%) in the amiodarone group during follow-up. **Conclusions:** Amiodarone may enhance the anticoagulant effect of rivaroxaban or dabigatran in patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation, but should pay attention to the risk of gastrointestinal bleeding events.

【Key words】 Amiodarone; Rivaroxaban; Dabigatran; Atrial fibrillation; Radiofrequency ablation; Anticoagulation

心房颤动(房颤)是临床上常见的心律失常,导管消融已成为房颤治疗的重要手段^[1]。非瓣膜性房颤(NVAF)患者在射频消融术后,需要接受抗心律失常和抗凝药物治疗以减少房颤复发和严重并发症如脑卒中的发生^[2]。NVAF 患者倾向选择直接口服抗凝剂(DOAC)^[3],其中最常用的是达比加群酯和利伐沙班。利伐沙班是细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)和 P-糖蛋白(P-gp)共同的底物^[4],易受其他药物的影响,特别是 CYP3A4 和 P-gp 的抑制剂或诱导剂,如胺碘酮(中等强度的 CYP3A4 和 P-gp 双通道抑制剂)^[5]。体外和健康受试者体内的药物代谢动力学研究表明,合用胺碘酮,达比加群酯的受试者工作特征曲线下面积(AUC)将增加 12%~60%^[5],利伐沙班的 AUC 增加 23%~50%^[4],但目前尚不明确胺碘酮对达比加群酯和利伐沙班抗凝效果的影响。本研究收集射频消融术后接受利伐沙班或达比加群抗凝的 NVAF 患者的相关资料,评估联用胺碘酮是否影响患者转归和临床事件的发生。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2012 年 1 月至 2018 年 7 月就诊于北京某三甲医院的 NVAF 患者。纳入标准:(1)诊断为 NVAF;(2)已行射频消融术;(3)消融术后接受标准剂量利伐沙班或达比加群治疗^[2];(4)消融术后用或不用胺碘酮抗心律失常。排除标准:(1)消融术后抗凝药物为华法林;(2)术后抗凝疗程<7 d 或者胺碘酮的治疗疗程<1 个月^[6];(3)消融术后长期使用除胺碘酮外其他中强效 CYP3A4 或 P-gp 抑制剂;(4)射频消融术后随访时间<3 个月。

共有 2 350 例患者服用过达比加群酯或利伐沙班。根据纳入和排除标准,最终利伐沙班单用组纳入 12 例,利伐沙班合用胺碘酮组纳入 50 例,达比加群酯单用组纳入 29 例,达比加群酯合用胺碘酮组纳入 138 例。将利伐沙班单用组和达比加群酯单用组合

并为无胺碘酮组($n=41$),利伐沙班合用胺碘酮组和达比加群酯合用胺碘酮组合并为胺碘酮组($n=188$)。

1.2 基线资料收集

收集患者的人口学指标、危险因素评分、合并疾病、围手术是否停用抗凝药,以及可能影响预后的联用药物。收集患者应用 DOAC 前非急性期的实验室指标。

1.3 临床结局选择及定义

与抗凝相关的主要安全性终点为需要住院或者急诊治疗的严重出血,如 24 h 血红蛋白降低 ≥ 20 g/L、关键部位出血(如颅内出血);次要安全性终点为其他类型的出血(如皮肤表面出血、胃肠道出血等)^[7]。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数 \pm 标准差表示,如方差齐,两组间比较低采用独立样本 t 检验,如方差不齐,采用校正 t 检验。计数资料采用例数和百分比表示,组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、饮酒史伴随疾病、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)]均无统计学差异,两组评估患者预后卒中危险的 CHA₂DS₂-VASc 评分与评估出血风险的 HAS-BLED 评分均无统计学差异。联用药物中,胺碘酮组 β 受体阻滞剂的应用比例显著低于无胺碘酮组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 DOAC 用药后凝血指标比较

应用 DOAC 至少 1 个月,胺碘酮组 PT 较无胺碘酮组明显延长,胺碘酮组 INR 较无胺碘酮组明显增大(P 均 <0.05)。见表 2。

表 1 无胺碘酮组与胺碘酮组患者基线资料比较

项目	无胺碘酮组 ($n = 41$)	胺碘酮组 ($n = 188$)	P 值
年龄/岁	69.05 ± 11.01	67.65 ± 11.42	0.335
男性/例(%)	24(58.54)	127(67.55)	0.270
BMI/kg · m ⁻²	24.86 ± 2.78	25.91 ± 3.65	0.084
饮酒史/例(%)	5(12.20)	17(9.04)	0.535
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分/例(%)			0.723
1 分	4(9.75)	21(11.17)	
2 分	14(34.14)	78(41.48)	
3 分	14(34.14)	63(33.51)	
4 分	6(14.63)	16(8.51)	
5 分	3(7.31)	10(5.32)	
HAS-BLED 评分/例(%)			0.199
1 分	6(14.63)	31(16.48)	
2 分	19(46.34)	102(54.25)	
3 分	10(24.39)	45(23.93)	
4 分	6(14.63)	10(5.32)	
伴随疾病/例(%)			
心力衰竭	24(58.50)	91(48.40)	0.240
高血压	30(73.17)	126(67.02)	0.444
2 型糖尿病	9(21.95)	58(30.85)	0.256
肾脏疾病	3(7.32)	9(4.79)	0.786
肝脏疾病	2(4.88)	14(7.45)	0.805
肿瘤	4(9.76)	13(6.91)	0.764
甲状腺功能减低	1(2.44)	6(3.19)	1.000
甲状腺功能亢进	3(7.32)	7(3.72)	0.549
围术期抗凝情况/例(%)			
术前使用术中停用 DOAC	16(39.02)	56(29.79)	0.248
术前术中均使用 DOAC	5(12.20)	23(12.23)	0.995
其他联用药物/例(%)			
阿司匹林	2(4.88)	9(4.79)	1.000
氯吡格雷	1(2.44)	4(2.13)	1.000
β受体阻滞剂	27(65.85)	90(47.87)	0.037
血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)	3(7.32)	21(11.17)	0.654
血管紧张素受体拮抗剂(ARB)	11(26.83)	53(28.19)	0.860
二甲双胍	2(4.88)	25(13.30)	0.212
胃粘膜保护剂	23(56.10)	98(52.13)	0.645
凝血指标			
PT/s	11.50 ± 0.72	11.81 ± 3.11	0.516
TT/s	18.50 ± 17.77	16.51 ± 15.93	0.480
APTT/s	34.27 ± 3.86	34.13 ± 4.23	0.847
INR	1.00 ± 0.06	1.03 ± 0.27	0.467

表 2 无胺碘酮组与胺碘酮组患者抗凝指标比较

指标	无胺碘酮组 (n = 41)	胺碘酮组 (n = 188)	P 值
PT/s	12.09 ± 0.49	13.15 ± 1.89	0.001
TT/s	43.66 ± 63.54	34.14 ± 50.88	0.306
APTT/s	41.78 ± 6.59	40.27 ± 7.24	0.222
INR	1.05 ± 0.04	1.14 ± 0.16	0.001

2.3 两组患者安全性终点指标比较

两组随访 3 个月的主要安全性终点事件(颅内出血)和次要安全性终点事件的发生率无统计学差异。在随访期间,无胺碘酮组未发生胃肠道出血,胺碘酮组胃肠道出血 6 例(3.19%)。见表 3。两组均无出血死亡病例。

表 3 无胺碘酮组和胺碘酮组患者消融术后安全终点事件的发生率

	无胺碘酮组 (n = 41)	胺碘酮组 (n = 188)	P 值
颅内出血/例(%)	1(2.44)	5(2.66)	1.000
次要安全性终点/例(%)			
胃肠道出血	0	6(3.19)	0.535
皮肤表面出血	8(19.51)	33(17.55)	0.767
其他出血事件	10(24.39)	38(20.21)	0.552

3 讨论

研究表明,房颤消融术后有 3 个月的“空白期”,在这一段时间内患者容易发生各种快速性房性心律失常^[8],在射频消融术后 3 个月内口服胺碘酮可减少房颤复发及住院率和复律率^[9]。另外,房颤消融术后可出现血栓栓塞事件,因此,术后抗凝极为关键。DOAC 如达比加群酯、利伐沙班等正逐渐取代华法林,成为房颤消融术后抗凝的首选^[10]。

本研究显示,无胺碘酮组和胺碘酮组的基线指标无显著差异,用药前两组 PT 和 INR 无显著性差异,用药后胺碘酮组 PT 和 INR 均显著高于无胺碘酮组,说明联合用药抗凝效果优于单一药物抗凝,但是联合用药的出血风险也可能更高。这与既往健康人群及体外研究数据一致,即应用胺碘酮能抑制达比加群酯和利伐沙班的代谢,增加达比加群酯和利伐沙班的血药浓度,从而增强二者的抗凝作用^[4,6]。

随访结果表明两组患者出血事件的发生率没

有显著差异,但是 DOAC 合用胺碘酮组胃肠道出血的发生率较高。如果患者在射频消融术后抗凝的同时合用胺碘酮抗心律失常,需注意消化道出血的风险。

本研究有以下不足:本研究样本量较小,可能导致临床随访的终点事件的发生率与实际之间存在偏差。临床终点事件获得的主要途径是患者住院和门诊的病历资料,发生的终点事件经医生诊断并客观完整记录,信息比较可信。次要途径是对未定期门诊随访的患者进行电话随访,其中一部分临床终点事件是患者在其他医院的诊断,另一部分较轻的不良事件是患者的主诉,但是患者很难准确表述发生临床终点事件的时间及种类。

参 考 文 献

[1] Latchamsetty R, Morady F. Catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(4):551-561.

[2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.

[3] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation; a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383(9921):955-962.

[4] Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(3):455-466.

[5] Summary of product characteristics [EB/OL]. (2018-01-08) [2020-05-26]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf

[6] Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: Results from the ROCKET AF trial [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(6):925-932.

[7] Flaker G, Lopes RD, Hylek EM, et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation; insights from the ARISTOTLE trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(15):1541-1550.

[8] Bohnen M, Stevenson WG, Tedrow UB, et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(11):1661-1666.

[9] Darkner S, Chen X, Hansen J, et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation; a double-blind,

randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial) [J]. Eur Heart J, 2014, 35(47):3356-3364.

Electrophysiol, 2014, 25(6):585-590.

[10] Page SP, Herring N, Hunter RJ, et al. Periprocedural stroke risk in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin [J]. J Cardiovasc

(收稿:2020-04-23 修回:2020-09-25)

(本文编辑:胡晓静)

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会 关于印发《发表学术论文“五不准”》的通知

科协发组字〔2015〕98号

近年来,我国科技事业取得了长足的发展,在学术期刊发表论文数量大幅增长,质量显著提升。在取得成绩的同时,也暴露出一些问题。今年发生多起国内部分科技工作者在国际学术期刊发表论文被撤稿事件,对我国科技界的国际声誉带来极其恶劣的影响。为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技工作者在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会共同研究制定了《发表学术论文“五不准”》。根据中央领导意见,现将《发表学术论文“五不准”》印发给你们,请遵照执行。

各有关单位要组织深入学习、广泛宣传,结合实际制定和完善相关规定,建立学术不端行为调查处理机制,进一步改革完善科技评价体系,为科技工作者创新创业提供良好的政策和环境保障;要采取切实有效的措施对被撤稿作者开展调查,对违反“五不准”的行为视情节作出严肃处理,并将处理结果报上级主管部门备案。广大科技工作者应加强道德自律,共同遵守“五不准”,认真开展自查,发现存在违反“五不准”的行为要主动申请撤稿,坚决抵制“第三方”学术不端行为。各全国学会(协会、研究会)要发挥科学共同体作用,做好教育引导,捍卫学术尊严,维护良好学风。

中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院、自然科学基金会将加强沟通协调和联合行动,落实“五不准”,督促有关单位对撤稿事件进行调查处理,逐步建立科研行为严重失信记录制度和黑名单信息共享机制,推动科技评价体系改革,规范科研诚信管理,维护科技工作者合法权益。

中国科协 教育部 科技部
卫生计生委 中科院 工程院
自然科学基金会
2015年11月23日

发表学术论文“五不准”

1. 不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

2. 不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

3. 不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

4. 不准提供虚假同行评审人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评审人,应确保所提供的评审人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评审环节的任何弄虚作假行为。

5. 不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

本“五不准”中所述“第三方”指除作者和期刊以外的任何机构和个人;“论文代写”指论文署名作者未亲自完成论文撰写而由他人代理的行为;“论文代投”指论文署名作者未亲自完成提交论文、回应评审意见等全过程而由他人代理的行为。